

방사성옥소 투여에 따른 말초혈액 림프구 수의 변화 및 염색체이상 빈도의 관찰

한국전력공사 부속 한일병원 내과

구 천 희* · 신 민 호 · 박 영 주 · 이 정 임
박태용 · 이재용 · 김종순 · 한승수 · 김광희

한국전력공사 기술연구원

김희근 · 강덕원 · 송명재

= Abstract =

Observation on The Frequency of Chromosomal Aberration and Changes in Number of Peripheral Lymphocytes in Radioactive Iodine Treatment

Chun Hee Koo, M.D.*, Min Ho Shin, M.D., Young Ju Park, M.D.
Jung Yim Lee, M.D., Tae Yong Park, M.D., Jae Yong Lee, M.D.
Chong Soon Kim, M.D., Seung Soo Han, M.D. and Kwang Hoe Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Han-il General Hospital, Seoul, Korea

Hee Geun Kim, M.D., Duck Won Kang, M.D. and Myung Jae Song, Ph.D.

*Korean Electric Power Corporation Research-Development Center
Daejeon, Korea*

Background: For biological dosimetry of radiation exposure, both observing hematologic change and calculating Ydr by chromosomal analysis as biological indicators are widely used. However, due to the lack of studies on biological dosimetry of radiation dose absorbed in the body such as in the cases of radioactive iodine therapy, the maximal and safe dose is not well known, nor is the extent to which the body can safely endure radiation exposure.

Purpose: To investigate the practical applicability of hematologic changes and Ydr as an indicator for estimating radiation exposure, to patients with thyroid diseases after doses of radioactive iodine.

Material and Methods: 5 patients with hyperthyroidism and 35 patients who have had thyroid cancer operation were under treatment with radioactive iodine, changes in number of lymphocytes were tracked and Ydr was calculated for more than 2 months by chromosomal analysis in peripheral lymphocytes.

Results :

1) The number of lymphocytes began to decrease 2 weeks after doses of radioactive iodine, and reached the nadir after 6 and 8 weeks, then gradually recovered.

2) The nadir count of lymphocytes was reversely correlated with the administered dosage of radioactive iodine.

3) Ydr was generally stable between 2 and 8 weeks.

4) The maximal value of Ydr was correlated with the administered dosage of radioactive iodine.

5) Ydr value at the 2nd week increased with augmented dosage of radioactive iodine.

6) Ydr value at the 2nd week was correlated with fall of lymphocyte count.

Conclusion : Patients must be closely observed, because temporary bone marrow suppression and slight chromosomal aberration can be produced by even generally used dosages of radioactive iodine for diagnosis and therapy.

Maximal percent fall of lymphocyte count, Ydr at the 2 week interval and maximal Ydr can be used as the biological predictor of administered dosage of radioactive iodine.

Key Words : Thyroid cancer; Hyperthyroidism; Radioactive iodine treatment; Lymphocyte count; Chromosomal aberration

서 론

의료용으로 많이 사용되는 방사성핵종의 하나인 방사성옥소(I-131)는 갑상선 조직에 선택적으로 흡수되고 조직 내에서 베타선 방출에 의해 파괴 효과를 가지고 있다. 이 성질을 이용하여 갑상선 기능항진증과 갑상선암의 치료에 쓰이고 있다^{1,2)}. 의학적 진단 및 치료시 방사성옥소의 이용범위가 넓어짐에 따라 얻을 수 있는 이득 외에 인체에 유발될 수 있는 급성 부작용과 만성 부작용에 대한 대비가 필요하다. 급성부작용으로는 골수기능억제, 일과성 타액선염, 위장관 장애, 성대마비 등이 있다. 이중 골수기능억제는 대개 일과성으로 나타나지만 방사성 옥소의 대량축적, 방사성 옥소 치료 및 체외 방사선 치료를 병용한 경우, 기능성 암종에 방사성 옥소의 축적농도가 증가한 경우, 심한 골전이기가 있는 경우에는 재생불량성 빈혈이 유발될 수 있다. 만성적으로는 백혈병, 악성종양, 불임증, 백내장, 폐섬유증, 유전자에 영향을 미치며³⁻⁸⁾, 따라서 골수기능 억제제가 최대에 나타나는 시기의 추정은 해당 환자의 치료에 중요한 요소가 된다.

그동안 체외 방사선 피폭에 대한 피폭의 정도를 측정하려는 여러 방법들이 연구되어 왔고, 그 방법들은 물리적 선량측정 방법과 생물학적 선량측정 방법이 있으며⁸⁻¹⁰⁾ 물리적 선량측정 방법에는 피폭자의 혈액 및 소변을 이용한 방법이 있고 생물학적 선량측정 방법에는 뇌파검사 및 DNA 손상을 정량적으로 측정하는 방법과 말초혈액 림프구에 생기는 염색체이상의 빈도를 이용하는 방법들이 있는데 이들중 생물학적 선량측정 방법으로서의 혈액학적 지표인 말초혈액 림프구 수

의 변화와 세포유전학적 지표인 염색체 분석을 통한 이상염색체 빈도(Ydr)의 측정이 가장 많이 사용되고 있다. Ydr값의 측정이 많이 사용되는 이유는 방사선 피폭시 림프구에 생기는 염색체이상 즉 ring chromosome과 dicentric chromosome의 빈도를 관찰하기 때문에 염색체 이상의 모양이 뚜렷하여 판독자간의 편차를 최소화 할 수 있으면서 방사선 피폭의 정도를 비교적 정확히 반영하는 장점을 가지고 있기 때문이다.

한편 방사성옥소 투여시와 같은 방사선 내부 피폭에 대해서는 생물학적 선량측정방법에 대한 연구가 미흡하여 방사선 외부 피폭(방사선 체외조사)의 정도를 반영하는 지표들이 방사선 내부 피폭(동위원소 투여에 의한 체외조사)의 정도 및 방사성옥소 투여용량을 반영할 수 있는지의 여부도 알려져 있지 못하다. 따라서 본 연구에서는 방사성옥소를 투여받은 갑상선 질환자를 대상으로 말초혈액 림프구 수의 변화와 Ydr값을 추적 관찰하여 이들을 방사선 내부피폭에 대한 지표로 이용할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구에서는 1992년 12월부터 1994년 12월 까지 한일병원을 방문하여 근치적 수술을 받은 35명의 갑상선암 환자와 5명의 갑상선 기능항진증 환자를 대상으로 하였고, 대상환자의 특성은 표 1과 같다. 염색체 분석은 0, 3일, 2주, 4주, 8주에 시행하였는데, 방법은 heparin 처리된 0.5ml의 전혈에 RPMI-1640 배양액 8ml와 fetal bovine serum 2ml 및 phytohemagglutinin 0.2ml를 섞어 CO² incubator 에서 37°C로 45시간 동안 배양한 다음 방추사 형성 억제 물질인

표 1. 대상환자의 특성

총수 : 40명 갑상선 기능 항진증(5명)
수술을 받은 갑상선암(35명)
나이 : 20세-63세(평균 40세)
성별 : 남(11명) : 여(29명)
조직 : 여포암(4명) : 유두암(31명)
방사성 옥소 투여량 :
갑상선 기능 항진증 : 50mCi 이하 투여(5명)
간류 갑상선조직만 있는 경우 : 100mCi 투여(11명)
인접 임파선 침범된 경우 : 150mCi 투여(15명)
원격전이된 경우 : 200mCi 투여(9명)

흡수선량을 반영하는 것으로 알려진 Ydr값은 다음과 같은 공식에 의하여 계산한다.

$$Ydr \text{ 값} = \frac{\text{ring chromosome과 dicentric chromosome 수}}{\text{관찰된 총 림프구 수}}$$

colcemide 0.03ml 를 넣은 후 2시간 동안더 배양하여 총 47시간 동안 배양하였다. 배양 후 1000rpm으로 10분간 원심 분리한 다음 상층액을 제거하고, 여기에 적혈구 용혈을 위해 저장액으로서 0.075M KCL 6~7ml를 섞은 후 37°C 수조에 넣고 10분간 방치한 후 다시 원심분리부터 5차례 반복한 후 도말표본을 제작하여 Giemsa 염색하여 광학현미경으로 염색체를 관찰하였다.

림프구 수의 관찰은 Coulter Electrics, S-Plus model 을 이용하여 방사성 옥소 투여 전, 투여 후 3일, 2주, 4주, 6주, 8주째 시행하였다.

이상과 같이 측정된 결과들의 통계처리는 two tailed student's t-test와 선형 회귀분석법을 이용하였다.

결 과

방사성옥소 투여 후 말초혈액 림프구 수의 변화를 보면 림프구 수는 방사성옥소 투여 2주 후부터 감소되기 시작하여 6주와 8주 후에 최대로 감소된 후 점차 회복되었다(Fig. 1).

체중당 방사성 옥소 투여량이 증가할수록 말초혈액 림프구 수는 감소했다 ($r=0.52, p<0.01, \text{ Fig. 2}$).

Ydr값은 2주~8주 사이에는 대체로 일정하였다 (Fig. 3).

Maximal Ydr값은 체중당 방사성옥소 투여량이 증가할수록 증가하였으며($r=0.41, p<0.001, \text{ Fig. 4}$) 2주

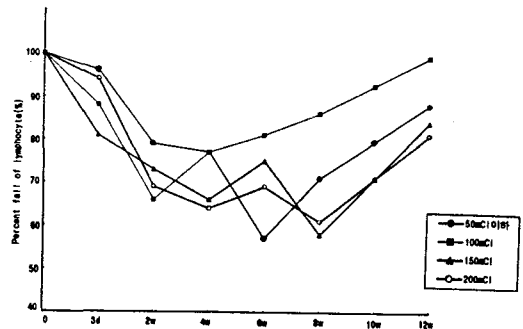


Fig. 1. Percent fall of peripheral lymphocyte numbers after radioiodine treatment.

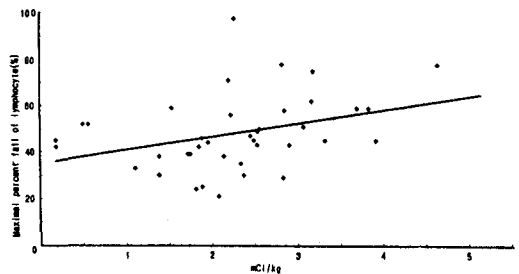


Fig. 2. Relationship between radioactive iodine dosage per body weight and maximal percent fall of lymphocyte.

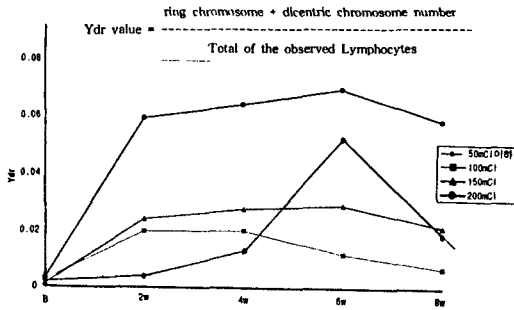


Fig. 3. Changes in Ydr value after radioiodine treatment.

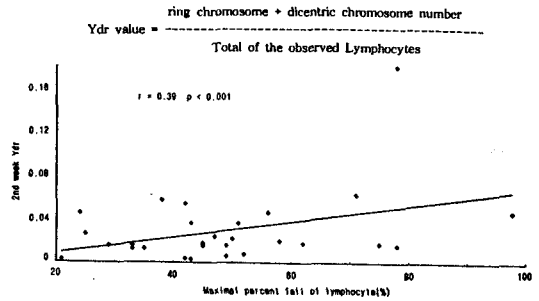


Fig. 6. Relationship between 2nd week Ydr and maximal percent fall of lymphocyte after radioactive iodine injection.

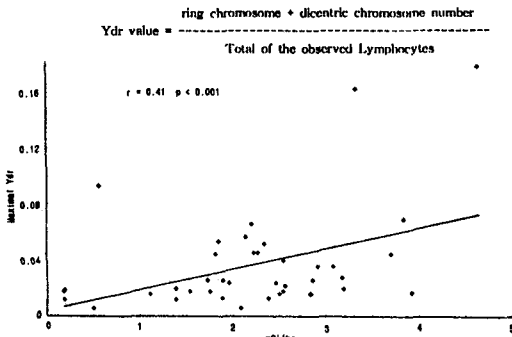


Fig. 4. Relationship between radioiodine dosage per body weight and maximal Ydr value.

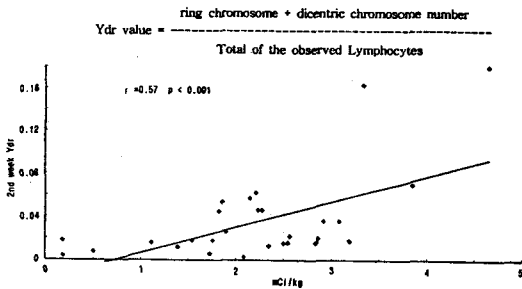


Fig. 5. Relationship between radioactive iodine dosage per body weight and Ydr 2 weeks after radioiodine treatment

재 Ydr값 역시 체중당 방사성옥소 투여량이 증가할수록 증가하였다($r=0.57, p<0.001$, Fig. 5). Fig. 4와 Fig. 5의 결과에서 볼때 체중당 방사성옥소 투여량과 생물학적 선량측정 방법인 Ydr 값 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다($p<0.001$).

2주째 Ydr값은 2주째 림프구 수의 감소 정도와 비

례관계를 보였다 ($r=0.57, p<0.001$, Fig. 6).

고 찰

방사성 옥소는 체내 방사선량이 지나치게 많을 경우 골수억제와 이차적으로 발생하는 암이나 백혈병을 일으킬 수 있다^{4, 11-21}). 반면에 투여양이 적은 경우 암 조직을 파괴하지 못하며 더 이상의 치료를 어렵게 한다^{22, 23}). 그러므로 방사성옥소 치료의 관건은 암조직세포를 충분히 파괴하면서도 부작용이 가장 적게 나타나는 용량을 투여하는 것이다.

체외 방사선 전신평폭후 나타날 수 있는 부작용 발생의 시기는 잠복기와 회복기로 구분되는데 골수억제가 나타나는 잠복기는 1~3주 정도되는 것으로 알려져 있으며^{11, 24}) 부합되는 가장 초기 혈액학적 지표로서 말초혈액 림프구 수의 감소가 유력시되고 있다^{24, 25}). 림프구 수가 감소되는 critical phase는 1-7주로 알려져 있으며 이 시기동안에 반복적 추적관찰을 함으로써 골수 손상정도과 회복정도를 예측하는 지표로 활용할 수 있다는 보고²⁴)와 또 다른 연구에서도 골수 증후군으로 인한 사망이 피폭후 30일경에 최다 빈도를 보이며 약 60일 경까지도 생길 수 있다^{5, 13-15})라고 하였으며 Edmonds등⁴)의 보고에서도 방사성옥소의 대량 투여 후 발생하는 골수기능억제의 예후판정 및 치료를 위해서는 골수기능 억제가 최대로 나타나는 시기 예측의 필요성을 강조하였고 Rall등¹⁸)의 보고에서는 방사성옥소 투여 후 골수손상 정도의 가장 민감한 지표로서 림프구 수의 감소를 강조하고 있는 바 본 실험에서도 방사성옥소 치료후 골수손상정도를 예견하는

가장 초기 혈액학적 지표로서 림프구 수 감소 정도를 12주간 추적 관찰한 결과 Fig. 1 에서와 같이 방사성 옥소 투여 2주후부터 감소되기 시작하여 6주와 8주후에 최대로 감소된 후 점차 회복되는 추세를 보였다.

Rall등¹⁸⁾은 방사성 옥소 투여 후 림프구 수의 감소가 방사성 옥소량과 상관관계가 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 Fig. 2 에서와 같이 방사성옥소 투여량이 증가할수록 림프구 수는 감소하는 것으로 나타났다 ($p < 0.01$).

Brewen등²⁰⁾의 보고에서 관찰되었듯이 방사선 피폭자에서의 불안정염색체이상의 빈도는 수 주동안 계속 유지되다가 그후 빠른 속도로 감소되는 것으로 나타났다으며 그 예로 dicentric 염색체의 빈도는 5주이상 불변상태로 계속 유지되다가 그후 떨어지면서 10주경에 최초값의 50%에 도달하는것으로 알려져 있는 바^{20, 21)}와 같이 본 연구에서도 Ydr값이 2주에서 8주 사이에는 대체로 일정하였다.

Zoetelief등^{24, 25)}은 위에서 언급했던 바와 같이 방사선 피폭 후 골수억제의 초기 혈액학적 지표로서 림프구 수의 감소를 들었는데 감소 속도와 연관하여 방사성 옥소 투여량과 골수에서의 흡수선량과는 직접적인 관계가 있다고 하였다. 본 연구에서도 생물학적 선량측정 방법으로서의 말초혈액 림프구 수의 변화와 Ydr값을 비교분석한 결과 Fig. 4 에서와 같이 방사성 옥소 투여량에 따른 최대 흡수선량을 반영하는 Ydr값의 변화는 유의한 상관관계를 보였다.

앞에서도 잠시 언급한 바와 같이 Brewen등²⁰⁾의 보고에서 Ydr값이 2주에서 8주 사이에 대체로 일정하였다고 한 점과 연관하여 2주째 Ydr값과 방사성옥소 투여량과의 상관관계를 알아보아 2주째 Ydr값으로도 Fig. 4에서와 같이 방사성옥소 투여량과 유사한 관련성을 갖는지 알아보고 만약 유사한 결과를 보인다면 최대 Ydr값을 구해야 하는 불편함을 줄여볼 수는 없을가 하는 점에 착안한 바 본 실험 Fig. 5에서 보는 바와 같이 $p < 0.001$ 로 방사성옥소 투여량이 증가할수록 2주째 Ydr값이 증가하는 유의한 상관관계를 보였다.

Zoetelief등^{24, 25)}의 보고에서 방사선피폭에 따른 골수억제를 알아보는 생물학적 선량측정방법으로서의 림프구 변화와 Ydr값을 비교분석한 결과 림프구 감소 속도는 골수에서의 흡수선량과 직접적인 관계가 있는

것으로 나타난 바 본 실험에서는 본 실험 Fig. 1에서 관찰된 결과 림프구 수 감소가 방사성옥소 투여후 2주 후부터 감소되기 시작한 점을 주시하여 2주째 Ydr값과 2주째 림프구 수 감소 정도를 비교관찰하여 림프구 감소정도와 흡수선량과의 관련성과 아울러 방사성옥소 투여 후 2주째 나타나는 결과로써 복잡한 검사방법을 여러번 반복해야 하는 불편을 줄여볼 수는 없을가 하는 점에 착안하여 관찰한 결과 Fig. 6에서와 같이 $p < 0.001$ 로서 2주째 Ydr값은 2주째 림프구수의 감소정도와 비례관계를 나타냈다.

본 연구에서는 생물학적 선량측정 방법인 림프구에 생기는 염색체이상의 빈도(Ydr)와 혈액학적 지표로서의 말초혈액 림프구 수의 변화들을 체내 방사선 피폭에 대한 지표로 이용할 수 있는지 알아보고자 하였고 앞에 명시한 바와 같은 결과를 얻었다. 따라서 본 실험의 결과에서 보듯이 방사성 옥소의 통상적 치료용량은 일시적 골수부전과 정도의 염색체이상을 초래하므로^{8, 10)} 8주이상의 면밀한 추적관찰이 요구되며 생물학적 선량측정 방법으로서의 최대 림프구 감소치와 2주째 Ydr값 및 최대 Ydr값은 방사성 옥소 투여시를 포함하여 방사선 내부 피폭시에도 피폭 선량을 반영하는 지표로 사용할 수 있다고 보여진다.

요 약

배 경: 방사선 외부 피폭에 대한 생물학적 선량측정방법에는 혈액학적 지표인 림프구 변화와 세포유전학적 지표인 염색체 분석을 통한 Ydr값이 가장 많이 사용되고 있다. 방사성 옥소 투여시와 같은 방사선 내부 피폭에 대해서는 생물학적 선량측정 방법에 대한 연구가 미흡하여 피폭정도는 물론 방사성 옥소 투여용량을 반영할 수 있는지의 여부도 알려져 있지 못하다.

목 적: 갑상선 질환자에게 방사성 옥소 투여후 림프구 변화와 Ydr값을 추적관찰하여 이들을 방사선 내부 피폭에 대한 지표로 이용할 수 있는지 알아보고자 하였다.

방 법: 갑상선 기능항진증 5명과 갑상선암 수술을 받은 35명의 환자를 대상으로 방사성 옥소 투여후 말초혈액 림프구 수를 2개월이상 추적검사 하였고, 림프구의 염색체 분석을 통해 Ydr값을 구했다.

결 과 :

- 1) 림프구 수는 방사성 옥소 투여 2주후 부터 감소 되기 시작하여 6주와 8주후에 최대로 감소된후 점차 회복되었다.
- 2) 방사성 옥소량이 증가할 수록 림프구 수는 감소했다 ($p < 0.01$)
- 3) Ydr값은 2주-8주 사이에는 대체로 일정하였다.
- 4) 방사성옥소 투여량에 따른 최대 Ydr값의 변화는 유의한 상관관계를 보였다 ($p < 0.00$)
- 5) 2주째 Ydr값은 방사성옥소 투여량이 증가할 수록 증가하였다 ($p < 0.00$)
- 6) 2주째 Ydr값은 2주째 림프구 수 의 감소경도와 비례관계를 보였다 ($p < 0.00$)

결 론 : 1) 방사성 옥소의 통상적 치료용량은 일시적 골수부전과 경도의 염색체이상을 초래하므로 8주 이상의 면밀한 추적관찰이 요구된다.

2) 생물학적 선량측정 방법으로서의 최대 림프구 감소치와 2주째 Ydr값과 최대 Ydr값은 방사성옥소 투여용량을 반영하는 지표로 사용할 수 있다.

감사의 글

본 연구에 재정적 지원 및 자료수집에 도움을 주신 한국전력기술 연구원께 감사를 드립니다.

REFERENCES

- 1) 안일민: 갑상선 질환의 방사성옥소 치료. 대한핵의학회지 1985;8:740-744
- 2) Young RL, et al.: *Effect of Medical and Surgical Therapy on Morbidity in Papillary and/or Mixed Papillary-Follicular Thyroid Carcinoma (Abstract)* J Nucl Med. 1976;17:532
- 3) 김종순: 방사선 안전관리, 고창순 편저, 핵의학: pp 163-165, 서울, 고려의학, 1992
- 4) Edmonds CJ, Smith T: *The long-term hazard of the treatment of thyroid cancer with radioiodine.* Br J Radiol 1986;59:45-51
- 5) 고창순: 핵의학: 1st ed. 고려의학, 1992, pp773-788
- 6) Pizzarello DJ, Witcofski RL: *Medical Radiation Biology 2nd eds.* pp31-41 & 134-145, Philadelphia, Lea & Febiger, 1982
- 7) Hall EJ: *Acute Effects of Whole body Irradiation. Radiology for the Radiologist, 3rd eds.* pp.

- 365-376, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1988
- 8) 서두선, 김명선, 이재용, 김종순, 한승수: 방사성옥소 투여에 따른 염색체 및 혈액학적 변화. 대한핵의학회지 28, No 1:199, 1994
- 9) 김은실, 김명선, 이재용, 김종순, 한승수: 131I의 체외 방사선조사에 의한 염색체이상. 대한핵의학회지 28, No 1:133-140, 1994
- 10) 김명선, 정내인, 이재용, 김종순: 갑상선암 환자에 대한 방사성옥소 치료시 물리적 선량 측정. 대한핵의학회지 28, No 1:125-132, 1994
- 11) 안용찬, 하성환: 체외 방사선 조사시 인체 말초혈액 임파구의 염색체 이상 빈도에 관한 연구. 방사선방어학회지 1993;18:1-15
- 12) Hoffman DA, McCotiahey WM, Fraumeni JF, Kurland LT: *Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. Intern. J of Epidemiology, 1982;11:218-224*
- 13) Browne D, Weiss JF, MacVitte TJ, Pillai MV: *Treatment of radiation injuries. Plenum press, New York, 1990, 3-72 and 219-229*
- 14) Gale RP, Butturini A: *Use of hematopoietic growth factors in radiation accidents.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1291-1295
- 15) Thomas ED: *The role of marrow grafts in irradiation accidents.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1289-1290
- 16) IAEA: *Biologic dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment. IAEA, Vienna, 1986*
- 17) Sasaki MS: *Use of lymphocyte chromosome aberrations in biological dosimetry: Possibilities and limitations,* In: Alan R, eds. *Radiation-induced chromosomal damage in man.* pp 585-604, YN, Liss, 1983
- 18) Rall, JE, Foster CG, Robbins J, Lazerson R, Farr LE, Rawson RW: *Dosimetric considerations in determining hematopoietic damage from radioactive iodine.* Am J Roent Rad therapy. Nucl Med 1953;70:274-282
- 19) Finch SC: *Radiation injury.* In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Kasper eds, *Principles of internal Medicine,* pp 2487, MacGraw Hill, 1994
- 20) Brewen JG, Preston RJ, Littlefield LG: *Radiation-induced human chromosome aberration yields following an accidental whole-body exposure to 60Co r-rays,* Radiat. Res 1972;49: 647-656
- 21) Preston RJ, Brewen JG, Gengozian N: *Persistent of radiation-induced chromosome aberrations in*

- Chun Hee Koo, et al: Observation on The Frequency of Chromosomal Aberration and Changes in Number of Peripheral Lymphocytes in Radioactive Iodine Treatment -

marmoset and man, Radiat. Res 1974;60:516-524, 1974

- 22) Rawson RW, Rall JE, Peacock W: *Limitations and Indications in treatment of cancer of thyroid with radioactive iodine. J Clin Endocrinology, 1951;11:1128-1142*
- 23) Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldmann JK: *Simultaneous Treatment of Toxic Goiter with I-131 and Antithyroid drugs: A Prospective*

study. J Nucl Med 1979;20:1263

- 24) J Zoetelief, JJ Broerse: *Dosimetry for radiation accidents: Present status and prospects for biological doseimeters, Radiat. Biol Vol. 57, No. 4, 1990:737-750*
- 25) JP Chaudhuri, O Messerschmidt: *Amount of peripheral reticulocytes as biologic dosimetry of ionizing radiation -Experiments in the rabbit. Acta Radiologica Oncology 21, Fasc. 3, 1982*